

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ,
ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ**

Διπλωματική εργασία:

**Assess the quality of reporting of observational studies in
MS published from 1/1/2010.**

**Αξιολόγηση της ποιότητας των αναφορών των μελετών
παρατήρησης στην Πολλαπλή Σκλήρυνση από 1/1/2010.**



**Αθανάσιος Γεωργάκης
MSc Μαθηματικός**

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**Επιβλέπων καθηγητής
Αξιολογητής
Αξιολογητής**

**Ι. Στεφανίδης
Χρ. Δοξάνη
Ηλ. Ζιντζαράς**

Λάρισα, Σεπτέμβριος 2017

Copyright © Αθανάσιος Γεωργάκης, 2017

Με επιφύλαξη κάθε δικαιώματος. All rights reserved.

Στη μνήμη του πατέρα μου

*Στη μητέρα μου, Ευαγγελία
Στην αδελφή μου, Αρχοντία
Στον πνευματικό πατέρα μου, Βησσαρίωνα*

Περιεχόμενα

1. Περίληψη.....	1
2. Εισαγωγή.....	3
3. Μέθοδοι	
3.1. Πηγές δεδομένων & επιλογή μελετών παρατήρησης.....	6
3.2. Κριτήρια καταλληλότητας μελετών.....	6
3.3. Εργαλείο αξιολόγησης μελετών παρατήρησης	7
3.4. Ανάλυση δεδομένων.....	7
4. Αποτελέσματα	
4.1. Αποτελέσματα έρευνας.....	9
4.2. Κύρια αποτελέσματα.....	9
5. Συμπεράσματα.....	11
6. Αναφορές	
6.1. Βιβλιογραφία.....	14
6.2. Λίστα άρθρων.....	15
6.3. Παραρτήματα.....	18

Assess the quality of reporting of observational studies in MS published from 1/1/2010.

1. Περίληψη

Εισαγωγή: Η Πολλαπλή Σκλήρυνση είναι μια απομυελινωτική ασθένεια, στην οποία τα μονωτικά καλύμματα των νευρικών κυττάρων στον εγκέφαλο και στη σπονδυλική στήλη έχουν υποστεί βλάβη. Αυτή η βλάβη διαταράσσει την ικανότητα των τμημάτων του νευρικού συστήματος να επικοινωνούν, οδηγώντας σε μια σειρά συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένων σωματικών, πνευματικών και μερικές φορές ψυχιατρικών προβλημάτων. Η σωστή αναφορά μελετών παρατήρησης για τη Σκλήρυνση κατά Πλάκας είναι απαραίτητη για την αξιολόγηση της εγκυρότητάς τους.

Στόχοι: Σε πεδία όπως η επιδημιολογία, οι κοινωνικές επιστήμες, η ψυχολογία και η στατιστική, μια μελέτη παρατήρησης αντλεί συμπεράσματα από ένα δείγμα σε έναν πληθυσμό, όπου η ανεξάρτητη μεταβλητή δεν είναι υπό τον έλεγχο του ερευνητή λόγω ηθικών ανησυχιών ή υλικοτεχνικών περιορισμών. Μια κοινή μελέτη παρατήρησης αφορά την πιθανή επίδραση μιας θεραπείας σε άτομα, όπου η ανάθεση των ατόμων σε μια ομάδα που έχει υποβληθεί σε θεραπεία έναντι μιας ομάδας ελέγχου είναι εκτός του ελέγχου του ερευνητή. Η δήλωση STROBE (the Reporting of OBservational studies in Epidemiology) είναι μια προσέγγιση βασισμένη στην τεκμηρίωση για τη βελτίωση της ποιότητας της υποβολής εκθέσεων μελετών παρατήρησης. Σκοπός της δήλωσης αυτής είναι να αξιολογήσει την ποιότητα εκθέσεων, των δημοσιευμένων μελετών παρατήρησης σχετικά με τη Σκλήρυνση κατά Πλάκας από την 1 Ιανουαρίου 2010, σύμφωνα με μια λίστα ελέγχου βάσει της δήλωσης STROBE.

Μέθοδοι: Το PubMed χρησιμοποιήθηκε για την αναζήτηση μελετών παρατήρησης, στις οποίες συμμετείχαν ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας (MS). Τα πλήρη κείμενα αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας τη STROBE statement ως εργαλείο. Αξιολογήθηκε η ορθή αναφορά κάθε μιας από τις λίστες ελέγχου των 22 στοιχείων. Τα άρθρα κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο περιόδους 4 ετών και οι συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας περιγραφικά στατιστικά στοιχεία.

Αποτελέσματα: Με την αναζήτηση εντοπίσαμε 26 κατάλληλα άρθρα για ανάλυση. Το 26,9% των μελετών παρατήρησης παρουσιάζει πάνω από το 75% συμμόρφωση στα στοιχεία στη λίστα ελέγχου STROBE. Η ποιότητα των αναφορών παρέμεινε σχεδόν

σταθερή τα τελευταία 7 χρόνια ($p>0,05$), με μικρές βελτιώσεις στην δεύτερη περίοδο που μελετήθηκε.

Συμπέρασμα: Η ποιότητα αναφοράς σε μελέτες παρατήρησης σχετικά με τη Σκλήρυνση κατά Πλάκας δεν παρουσίασε καμία βελτίωση με το πέρασμα του χρόνου. Απαιτείται, λοιπόν, περαιτέρω βελτίωση των αναφορών για την αξιολόγηση της εγκυρότητας των μελετών παρατήρησης.

Abstract

Introduction: Multiple Sclerosis is a demyelinating disease in which the insulating covers of nerve cells in the brain and spinal cord are damaged. This damage disrupts the ability of parts of the nervous system to communicate, resulting in a range of signs and symptoms, including physical, mental, and sometimes psychiatric problems. Proper reporting of observational studies for Multiple Sclerosis is necessary for the assessment of their validity.

Purposes: In fields such as epidemiology, social sciences, psychology and statistics, an observational study draws inferences from a sample to a population where the independent variable is not under the control of the researcher because of ethical concerns or logistical constraints. One common observational study is about the possible effect of a treatment on subjects, where the assignment of subjects into a treated group versus a control group is beyond the control of the investigator. The STROBE (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology) statement is an evidence based approach in order to improve the quality of reporting of observational studies. The aim of this statement is to evaluate the reporting quality of published observational studies, concerning Multiple Sclerosis from 1 January 2010, according to a checklist based on the STROBE statement.

Methods: PubMed was searched for Observational Studies involving patients with Multiple Sclerosis (MS). Their full texts were assessed using the STROBE statement as a tool. The correct reporting of each one of the 22-items checklist was assessed. Articles were categorized in two 4-year periods and comparisons were conducted using descriptive statistics.

Results: 26 suitable articles were identified for analysis. 26.9% of the observational studies show more than 75% of the compliance to the items in the STROBE control

list. The quality of reports remained almost stable over the last 7 years ($p > 0.05$), with minor improvements in the second period studied.

Conclusions: Reporting quality in observational studies concerning Multiple Sclerosis showed no improvement over time. Further refinements are therefore needed to assess the validity of the observation studies.

Συνοτομογραφίες: ΠΣ = Πολλαπλή Σκλήρυνση

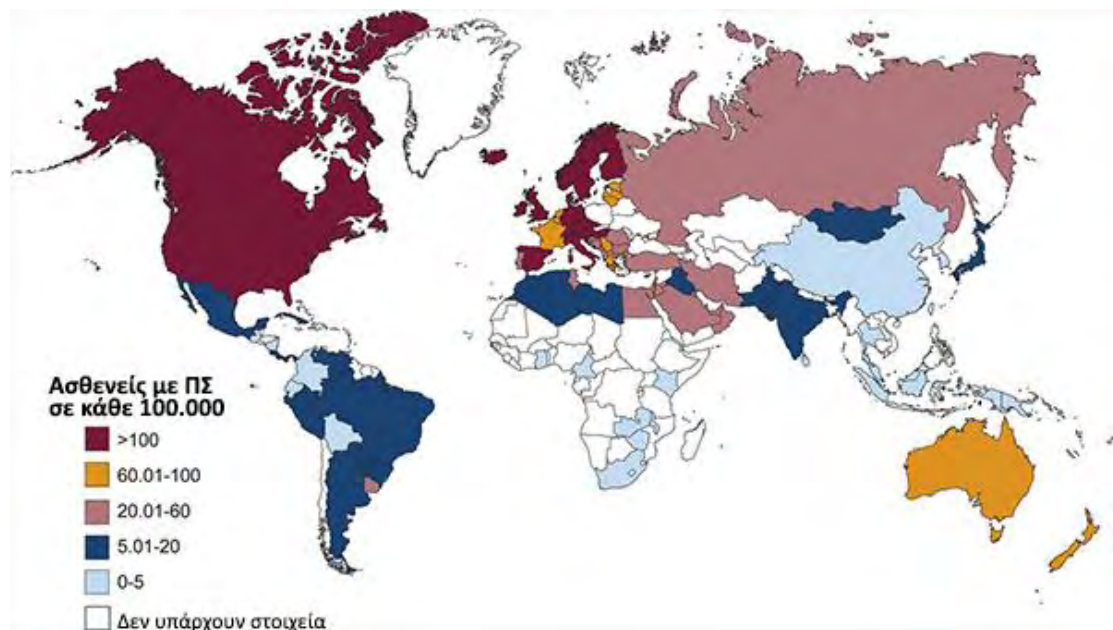
2. Εισαγωγή

Η ιστορία της Πολλαπλής Σκλήρυνσης (ΠΣ) ακολουθεί μία εντυπωσιακή διαδρομή μέσα στο χρόνο. Φαίνεται πως η ίδια η ασθένεια υπήρχε για αιώνες, χωρίς όμως μέσα σε όλο αυτό το διάστημα να είχε δοθεί κάποιος σαφής ορισμός. Η πρώτη γνωστή περιγραφή της νόσου χρονολογείται τον 14^ο αιώνα στην Γερμανία [1]. Το περιστατικό ήταν St. Lidwina of Sciedam που έπασχε από μία ασθένεια με πολλά κοινά στοιχεία με την Πολλαπλή Σκλήρυνση. Παρ' ολ' αυτά, η ουσιαστική αναγνώριση της, ως ασθένεια έγινε στα μέσα του 19^{ου} αιώνα (1868) από τον Γάλλο νευρολόγο Jean-Martin Charcot (1825-1893) [2]. Ο Charcot ονόμασε την ασθένεια «sclerose en plaques». Κατά τη διάρκεια του 20^{ου} αιώνα, αναπτύχθηκαν θεωρίες σχετικά με τα αίτια και την παθοφυσιολογία της νόσου. Εντούτοις, μόνο προς το τέλος του αιώνα ανακαλύφθηκαν κάποιες αποτελεσματικές θεραπείες.

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) ή Σκλήρυνση κατά Πλάκας (ΣκΠ) είναι μία χρόνια, αυτοάνοση ασθένεια του εγκεφαλονωτιαίου μυελού [3], η οποία προσβάλλει νεαρά άτομα, μεταξύ 20-40 χρονών, δηλαδή στο πιο παραγωγικό στάδιο της ζωής τους [4,5]. Οι επιπτώσεις της νόσου έχουν ένα ευρύ φάσμα διαταραχών και αναπηρίας [6]. Όπως ήδη αναφέρθηκε, η Πολλαπλή Σκλήρυνση είναι αυτοάνοση νόσος. Με τον όρο «αυτοάνοση», αναφερόμαστε στην αδυναμία του οργανισμού να αναγνωρίσει κάποιους δικούς του ιστούς και τους επιτίθεται, προκαλώντας μόνιμη βλάβη. Συγκεκριμένα, τα Τ-λεμφοκύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος επιτίθενται στην μυελίνη που καλύπτει τους διαδρόμους που μεταδίδουν την πληροφορία από τον εγκέφαλο προς όλο το σώμα [7]. Δημιουργείται, με αυτό τον τρόπο, μία «πλάκα», η οποία επηρεάζει μόνιμα τις λειτουργίες του σώματος. Υπάρχουν τέσσερις κύριες μορφές Σκλήρυνσης κατά Πλάκας [8]:

- Υποτροπιάζουσα – διαλείπουσα
- Δευτεροπαθής προϊούσα
- Πρωτοπαθής προϊούσα
- Προϊούσα – υποτροπιάζουσα

Υπολογίζεται ότι σήμερα σε όλο τον κόσμο οι ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση είναι γύρω στα 2,5 εκατομμύρια. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον, παρουσιάζει η γεωγραφική κατανομή της εμφάνισης της ασθένειας [9,10].



Εικόνα 1. Γεωγραφική κατανομή της Πολλαπλής Σκλήρυνσης

Παρατηρούμε ότι όσο πιο βόρεια μένει κανείς, τόσο περισσότερες πιθανότητες έχει να εμφανίσει τη νόσο. Δηλαδή ένας κάτοικος της Βόρειας Αμερικής, του Καναδά, της Αγγλίας ή της Σουηδίας έχει πολύ περισσότερες πιθανότητες να την εμφανίσει από έναν κάτοικο της Βόρειας Αφρικής ή της Νότιας Ευρώπης. Επιπλέον, η νόσος έχει διπλάσια πιθανότητα εμφάνισης στις γυναίκες από ότι τους άνδρες.

Η διαδικασία ανακάλυψης νέων ιατρικών δεδομένων για την ΠΣ υπάρχει και πρέπει να χρησιμοποιηθεί για την εύρεση ισχυρών επιστημονικών στοιχείων. Οι μελέτες παρατήρησης είναι μία βασική μέθοδος, με την οποία οι επαγγελματίες σε θέματα υγείας λαμβάνουν αποφάσεις για την αποτελεσματικότητα μιας θεραπείας [11]. Χρησιμοποιούνται συχνά για την ανεύρεση ή την ανατροπή ενδείξεων για μία υποπτευόμενη σχέση μεταξύ μίας αιτίας και ενός αποτελέσματος (νοσήματος). Μια μελέτη παρατήρησης είναι μια μελέτη, στην οποία οι ερευνητές συλλέγουν απλώς δεδομένα με βάση αυτό που φαίνεται και συμπεραίνουν με βάση τα δεδομένα που συλλέγονται. Οι ερευνητές δεν θα πρέπει να παρεμβαίνουν με κανένα τρόπο στα θέματα ή τις μεταβλητές. Δύο πράγματα είναι απαραίτητα σε μια μελέτη παρατήρησης. Πρώτον, οι μεταβλητές δεν πρέπει να παραποιούνται και τα δεδομένα πρέπει να συλλέγονται μέσω παρατήρησης. Ένας ερευνητής δεν μπορεί να προσθέσει επιπλέον πληροφορίες ή να κάνει εικασίες στα δεδομένα. Όλες οι πληροφορίες πρέπει να είναι στοιχεία που έχουν προκύψει από έρευνα στην μελέτη παρατήρησης. Δεύτερον, ο ερευνητής μπορεί μόνο να παρατηρήσει, δεν μπορεί να παρέμβει στη μελέτη με οποιονδήποτε τρόπο. Υπάρχουν διάφοροι τύποι μελετών παρατήρησης [14]. Αυτοί είναι οι εξής:

- Case-control study: Μελέτη που αναπτύχθηκε αρχικά στην επιδημιολογία, όπου εντοπίστηκαν και συγκρίθηκαν δύο υπάρχουσες ομάδες που διαφέρουν ως προς το αποτέλεσμα βάσει κάποιου υποτιθέμενου αιτιώδους χαρακτηριστικού.

- Cross-sectional study: Περιλαμβάνει τη συλλογή δεδομένων από έναν πληθυσμό ή από ένα αντιπροσωπευτικό υποσύνολο σε ένα συγκεκριμένο χρονικό σημείο.
- Longitudinal study: Συσχετιστική έρευνα που περιλαμβάνει επανειλημμένες παρατηρήσεις των ίδιων μεταβλητών για μεγάλες χρονικές περιόδους.
- Cohort study: Μια ιδιαίτερη μορφή μελέτης όπου μια ομάδα ασθενών παρακολουθείται στενά για ένα χρονικό διάστημα.
- Ecological study: Μια μελέτη παρατήρησης στην οποία μετράται τουλάχιστον μία μεταβλητή σε επίπεδο ομάδας.

Σε αυτό το σημείο όμως, πρέπει να γίνει ξεκάθαρο, πως η αξιολόγηση των μελετών παρατήρησης είναι ζωτική για την τεκμηριωμένη υγειονομική περίθαλψη. Συνεπώς, η έρευνα για νέα φάρμακα, αλλά και σε πιο θεωρητικό επίπεδο, η ανάγκη για λήψη αποφάσεων πρέπει να βασίζεται σε ένα υψηλό επίπεδο ποιότητας τεκμηρίωσης. Οι πιο πρόσφατες μεθοδολογικές αναλύσεις δείχνουν, ότι υπάρχει ελλειμματική έως και ανεπαρκής αναφορά που σχετίζεται με το σχεδιασμό των μελετών. Αυτό βέβαια, οδηγεί σε σφάλματα εκτίμησης των αποτελεσμάτων και παράλληλα υποδεικνύει παραλείψεις στις ήδη εκδιδόμενες αναφορές μελετών παρατήρησης. Πολλές φορές, οι αναφορές δεν είναι ξεκάθαρες και στερούνται ακρίβειας. Δημιουργείται, λοιπόν, αμφιβολία για την ποιότητα της ίδιας της αναφοράς αλλά και κατ' επέκταση της δοκιμής.

Σημαντική, κατά συνέπεια, καθίσταται σε αυτό το σημείο η διάκριση μεταξύ της εκτίμησης της ποιότητας της δοκιμής και της ποιότητας της αναφοράς. Η ποιότητα μιας δοκιμής επικεντρώνεται στην ποιότητα του σχεδιασμού. Η ποιότητα της αναφοράς μπορεί να οριστεί ως η παροχή πληροφοριών σχετικά με το σχεδιασμό, τη διεξαγωγή και την ανάλυση της μελέτης. Επιπλέον, πολλές από αυτές τις βιοϊατρικές μελέτες είναι μελέτες παρατήρησης. Οι αναφορές τέτοιων μελετών είναι συχνά ανεπαρκής, γεγονός που παρεμποδίζει την αξιολόγηση των δυνατών και αδύνατων σημείων της και της γενικευσιμότητας της μελέτης. Κατά συνέπεια, το Σεπτέμβριο του 2004 η πρωτοβουλία Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) ανέπτυξε κάποιες προτάσεις σχετικά με το τι πρέπει να συμπεριληφθεί σε μια ακριβή και πλήρη αναφορά μιας μελέτης παρατήρησης [12]. Μεθοδολόγοι, ερευνητές και εκδότες περιοδικών συνέταξαν, σε ένα διήμερο συνέδριο, ένα κατάλογο στοιχείων. Αυτή η λίστα ελέγχου σχεδιάστηκε για να βοηθήσει τους εκδότες στην έκδοση των αναφορών και αναθεωρήθηκε στη συνέχεια σε αρκετές συνεδριάσεις της συντονιστικής ομάδας και σε συζητήσεις μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου με τη μεγαλύτερη ομάδα συμβούλων της STROBE, λαμβάνοντας υπόψη εμπειρικά στοιχεία και μεθοδολογικές εκτιμήσεις. Μέσω των συνεδριάσεων προέκυψε ένας κατάλογος 22 στοιχείων (the STROBE statement), που σχετίζονται με τον τίτλο, την περίληψη, την εισαγωγή, τις μεθόδους, τα αποτελέσματα και τα τμήματα συζήτησης των άρθρων. Δεκαοκτώ στοιχεία είναι κοινά σε όλα τα 3 σχέδια μελέτης και 4 είναι ειδικά για μελέτες κοόρτης, case-control, ή cross-sectional studies. Η STROBE statement δημοσιεύθηκε τον Οκτώβριο

του 2007 και έχει συμβάλει στη βελτίωση της ποιότητας της υποβολής εκθέσεων για μελέτες παρατήρησης.

Σε αυτή τη διπλωματική εργασία θα αναλυθεί η ποιότητα των δημοσιευμένων μελετών παρατήρησης που περιλαμβάνουν ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ). Οι μορφές της ασθένειας που θα περιέχονται στα άρθρα, που θα συμπεριληφθούν στην μελέτη είναι οι εξής: Υποτροπιάζουσα- Διαλείπουσα, Πρωτοπαθούς Προϊούσα, Δευτεροπαθούς Προϊούσα, Προϊούσα-Υποτροπιάζουσα. Για την αξιολόγηση όλων των αναφορών για την Πολλαπλή Σκλήρυνση από 1/1/2010 και έπειτα θα χρησιμοποιηθεί η STROBE checklist με 22 στοιχεία.

3. Μέθοδοι

3.1. Πηγές δεδομένων & επιλογή μελετών παρατήρησης

Προκειμένου να προσδιοριστούν οι μελέτες παρατήρησης που θα συμπεριληφθούν στην παρούσα μελέτη, πραγματοποιήθηκε μία ηλεκτρονική αναζήτηση στο PubMed για αναφορές μελετών παρατήρησης ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση. Ο βασικός όρος αναζήτησης ήταν «Multiple Sclerosis». Τα φίλτρα που χρησιμοποιήθηκαν, ήταν «Observational study» για τον τύπο του άρθρου και «Humans» για το είδος, ενώ ως ημερομηνίες δημοσίευσης ορίστηκε η περίοδος από 1 Ιανουαρίου 2010 έως 30 Ιουνίου 2017. Αρχικά, τα αποτελέσματα της αναζήτησης εξετάστηκαν για την καταλληλότητα τους με βάση τον τίτλο. Έπειτα, έγινε έλεγχος με βάση την περίληψη και τέλος, όπου ήταν απαραίτητο εξετάστηκε το πλήρες κείμενο.

3.2. Κριτήρια καταλληλότητας μελετών

Κατάλληλες για ένταξη στην παρούσα μελέτη ήταν οι μελέτες παρατήρησης σχετικά με τη διάγνωση ή τη θεραπεία της Πολλαπλής Σκλήρυνσης. Οι μελέτες πρέπει να έχουν δημοσιευθεί στην αγγλική γλώσσα, τα τελευταία 7 χρόνια (αρχίζοντας την αναζήτηση από 1 Ιανουαρίου 2010). Κατάλληλες για επεξεργασία μελέτες θεωρήθηκαν όλες εκείνες, οι οποίες ήταν είτε μελέτες παρατήρησης όλων των τύπων για την Πολλαπλή Σκλήρυνση με ένα ή δύο βραχίονες, είτε για κάποια θεραπεία αυτής και περιλαμβάνουν ασθενείς με ΠΣ, συμπεριλαμβανομένου όλων των μορφών της ασθένειας (Υποτροπιάζουσα – διαλείπουσα, Πρωτοπαθούς προϊούσα, Δευτεροπαθούς προϊούσα, Προϊούσα – υποτροπιάζουσα). Επιπλέον, έγιναν δεκτές μελέτες που αφορούσαν συμπτώματα της ασθένειας και τον τρόπο που επηρεάζουν τον ασθενή με ΠΣ. Πρέπει να σημειωθεί όμως, πως από αυτή μελέτη εξαιρέθηκαν όλες εκείνες οι μελέτες, οι οποίες είχαν παρεμβατική φύση προς τον ασθενή καθώς και αυτές η οποίες δεν είχαν κάποια άμεση σχέση με το θέμα αυτής της διπλωματικής εργασίας.

3.3. Εργαλείο αξιολόγησης αναφορών

Σαν εργαλείο αξιολόγησης της ποιότητας των αναφορών, της παρούσας μελέτης, χρησιμοποιήθηκε η STROBE Statement (<https://www.strobe-statement.org>). Η STROBE Statement είναι ένας κατάλογος 22 στοιχείων, ο οποίος αν θεωρηθεί σε πλήρη έκταση αριθμεί σε 34 στοιχεία, τα οποία πρέπει να συμπεριλαμβάνονται σε μία άριστα γραμμένη αναφορά μιας μελέτης παρατήρησης. Κάθε άρθρο ελέγχθηκε διεξοδικά για το αν επαληθεύει τα 34 στοιχεία της λίστας STROBE. Η ερμηνεία της λίστας έγινε σύμφωνα με τις οδηγίες του έγγραφου «STROBE Statement Explanation and Elaboration», που είναι διαθέσιμο στην παραπάνω ιστοσελίδα. Από τις 456 μελέτες που αξιολογήθηκαν, μόνο 26 πληρούσαν τα κριτήρια συμπερίληψης στη παρούσα εργασία. Η STROBE Statement παρατίθεται στην ενότητα «Παραρτήματα».

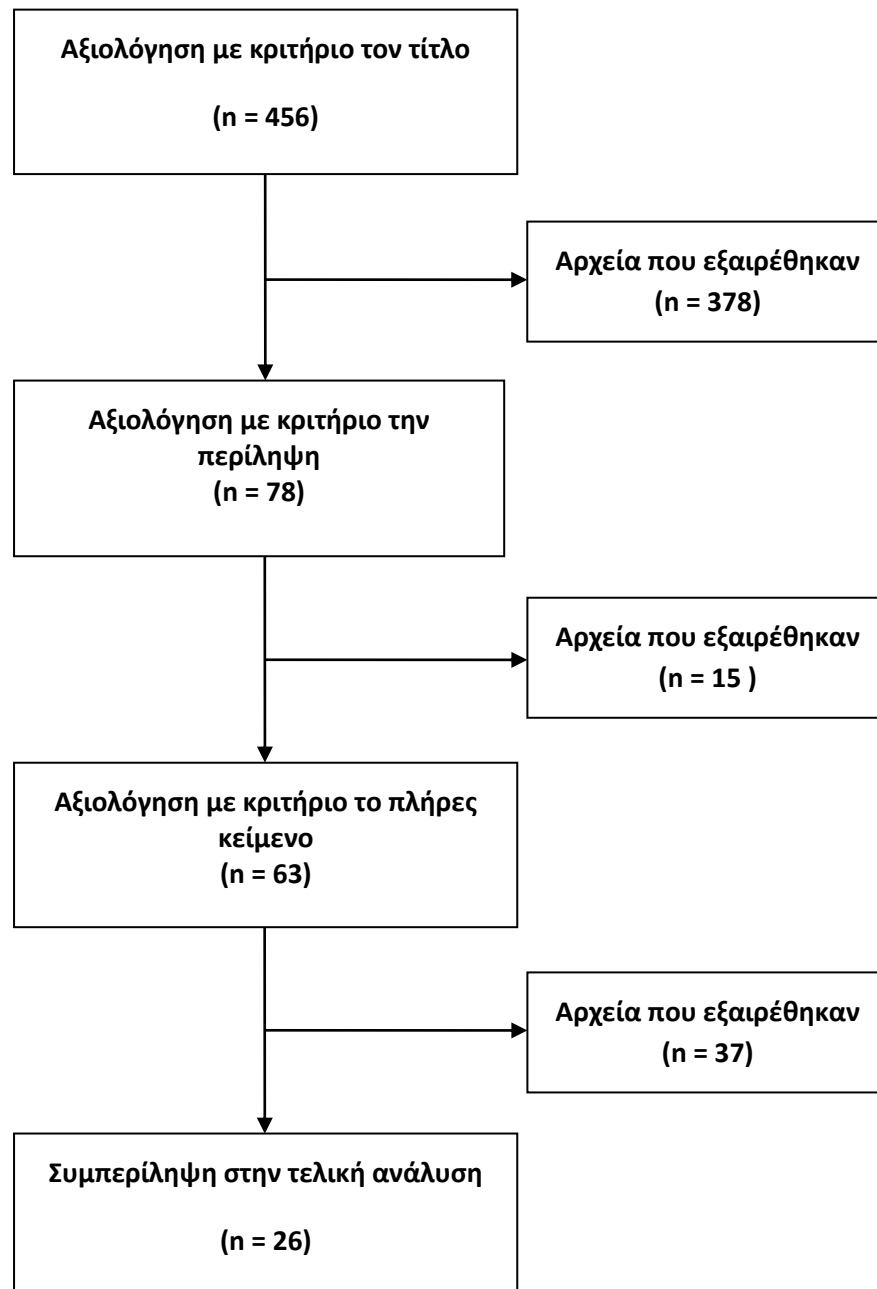
3.4. Ανάλυση δεδομένων

Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη χρήση των λογισμικών Microsoft Excel 2010 και IBM SPSS Statistics 23. Κάθε αναφορά αξιολογήθηκε ξεχωριστά με βάση τη STROBE Statement. Όλα τα αντικείμενα της λίστας STROBE ερευνήθηκαν ως προς το κατά πόσο αναφέρθηκαν στην έκθεση κάθε μελέτης. Αρχικά, κατασκευάσαμε μία μεταβλητή, η οποία έπαιρνε την τιμή 1 για κάθε στοιχείο της λίστας STROBE που απαντιόταν στην εκάστοτε αναφορά, ενώ την τιμή 0 για κάθε στοιχείο που δεν υπήρχε στο κείμενο. Επίσης, όταν ένα στοιχείο αναφερόταν σε διαφορετικό τμήμα της μελέτης (τίτλος, περίληψη, μέθοδοι, αποτελέσματα, συζήτηση) θεωρήθηκε ως αρνητική απάντηση και έλαβε την τιμή 0. Το ίδιο ισχύει και για τις ασαφείς απαντήσεις σε κάθε ερώτηση, που κωδικοποιήθηκαν και αυτές ως αρνητικές απαντήσεις.

Όταν ολοκληρώθηκε ο έλεγχος των αναφορών, υπολογίστηκε το άθροισμα των τιμών όλων των στοιχείων. Κάθε μελέτη είχε μέγιστο άθροισμα στοιχείων την τιμή 34. Συνεπώς, το αποτέλεσμα κάθε μελέτης μας έδωσε την δυνατότητα να το μετατρέψουμε σε ποσοστό χρησιμοποιώντας ως παρονομαστή την τιμή 34. Επιπροσθέτως, αφού ελέγχθηκαν όλες οι αναφορές υπολογίστηκαν η συχνότητα και η σχετική συχνότητα των 34 αντικειμένων της λίστας αξιολόγησης στο σύνολο των αναφορών που εξετάστηκαν. Με απώτερο σκοπό τον έλεγχο της βελτίωσης της ποιότητας των αναφορών στο πέρασμα του χρόνου, χωρίσαμε τα δεδομένα μας σε δύο 4-ετής περιόδους δημοσίευσης μελετών, από το 2010 έως 2013 και από το 2014 έως τον Ιούνιο 2017. Στην συνέχεια, συγκρίναμε τα αποτελέσματα αυτών των 2 περιόδων.

Για όλα τα παραπάνω χρησιμοποιήθηκε η περιγραφική στατιστική, υπολογίζοντας τα Odds Ratio (OR), το 95% του διαστήματος εμπιστοσύνης (CI). Ο λόγος πιθανότητας (OR) είναι ένα μέτρο συσχετισμού μεταξύ έκθεσης και αποτελέσματος [15]. Το OR αντιπροσωπεύει την πιθανότητα ότι θα συμβεί ένα αποτέλεσμα με δεδομένη μια συγκεκριμένη έκθεση, σε σύγκριση με την πιθανότητα του

αποτελέσματος που συμβαίνει απουσία αυτής της έκθεσης. Ο λόγος πιθανοτήτων χρησιμοποιείται συχνότερα στις μελέτες case-control, ωστόσο μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν σε cross-sectional μελέτες και μελέτης κοόρτης. Τέλος, χρησιμοποιήθηκε η τιμή χ^2 του στατιστικού ελέγχου chi-square, που αποτελεί μια στατιστική δοκιμή η οποία εφαρμόζεται σε σύνολα κατηγοριοποιημένων δεδομένων για να αξιολογηθεί πόσο πιθανό είναι οποιαδήποτε παρατηρούμενη διαφορά μεταξύ συνόλων να προέκυψε κατά τύχη [16]. Η τιμή P-value θεωρήθηκε σημαντική για αποτελέσματα μικρότερα του 0,05.



Γράφημα 1. Διάγραμμα ροής για την εξαγωγή των δεδομένων με βάση τα κριτήρια καταλληλότητας

4. Αποτελέσματα

4.1. Αποτελέσματα έρευνας

Στην αναζήτηση, που πραγματοποιήθηκε στη βάση δεδομένων του PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), εντοπίσαμε 456 άρθρα σε σχέση με τις μελέτες παρατήρησης που πραγματοποιήθηκαν από 1 Ιανουαρίου 2010 σε σχέση με την Πολλαπλή Σκλήρυνση. Από αυτές, εξαιρέθηκαν 378 μελέτες με βάση τον τίτλο, ενώ άλλες 15 απορρίφθηκαν από την περίληψή τους. Τέλος, 37 άρθρα δεν συμπεριλήφθηκαν με την αξιολόγηση του πλήρους κείμενου. Οι βασικοί λόγοι αποκλεισμού των παραπάνω άρθρων ήταν η έλλειψη άμεσης συσχέτισης με το θέμα, η πιθανή ύπαρξη παρέμβασης σε ασθενείς στο πλαίσιο των μελετών καθώς και διάφορες υπομελέτες. Οι 26 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα θέση, παρατίθενται στην ενότητα «Λίστα άρθρων».

4.2. Κύρια αποτελέσματα

Από τα 26 άρθρα που συμπεριλήφθηκαν, 7 έχουν εκδοθεί πριν την 1 Ιανουαρίου 2014 και 19, έπειτα. Το πρώτο πράγμα που υπολογίσαμε στη μελέτη ήταν ο αριθμός και το ποσοστό των στοιχείων στη λίστα ελέγχου STROBE, βάσει των 26 κειμένων που έχουν συμπεριληφθεί. Στη συνέχεια, με βάση την παραπάνω αναφορά για τον διαχωρισμό της μελέτης σε δύο περιόδους (1 Ιανουαρίου 2010 έως 31 Δεκεμβρίου 2013 και 1 Ιανουαρίου 2014 έως 30 Ιουνίου 2017) διενεργήσαμε τον έλεγχο χ^2 – test με στάθμη σημαντικότητας $\alpha=0,05$, για να ελέγξουμε αν η οποιαδήποτε παρατηρούμενη διαφορά μεταξύ των δύο χρονικών περιόδων προέκυψε τυχαία. Με τη χρήση αυτού, ελέγξαμε αν κάθε στοιχείο

Πίνακας 1

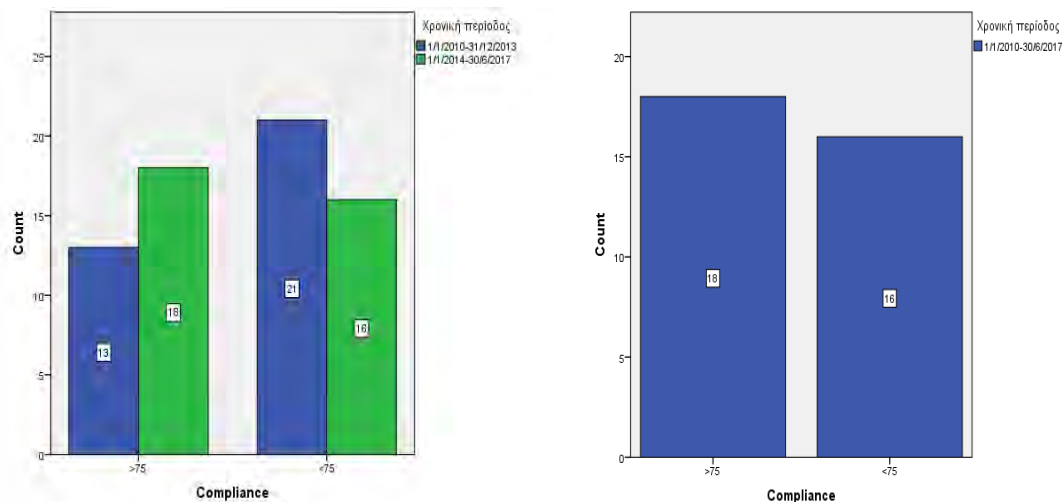
Απόλυτες και σχετικές συχνότητες των στοιχείων της STROBE list για 26 μελέτες σε σχέση με την Πολλαπλή Σκλήρυνση – Χρήση τιμής σημαντικότητας (p – value)

Αντικείμενα	1/1/2010- 30/6/2017	1/1/2010- 31/12/2013	1/1/2014- 30/6/2017	p-value
Title and abstract				
1(a)	26 (100%)	7 (100%)	19(100%)	–
1(b)	26 (100%)	7 (100%)	19(100%)	–
Introduction				
2	26 (100%)	7 (100%)	19 (100%)	–
3	25 (96%)	7 (100%)	18 (95%)	0,536
Methods				
4	26 (100%)	7 (100%)	19 (100%)	–
5	17 (65%)	5 (71%)	12 (63%)	0,694
6(a)	23 (89%)	6 (86%)	17 (90%)	0,790
6(b)	5 (19%)	2 (29%)	3 (16%)	0,463
7	22 (85%)	7 (100%)	15 (79%)	0,187
8	26 (100%)	7 (100%)	19 (100%)	–
9	13 (50%)	3 (43%)	10 (53%)	0,658

10	14 (54%)	3 (43%)	11 (58%)	0,495
11	16 (62%)	4 (57%)	12 (63%)	0,780
12(a)	26 (100%)	7 (100%)	19 (100%)	–
12(b)	22 (85%)	6 (86%)	16 (84%)	0,925
12(c)	4 (15%)	2 (29%)	2 (11%)	0,258
12(d)	1 (4%)	0 (0%)	1 (5%)	0,536
12(e)	14 (54%)	3 (43%)	11 (58%)	0,495
Results				
13(a)	22 (85%)	5 (71%)	17 (90%)	0,258
13(b)	15 (58%)	5 (71%)	10 (53%)	0,390
13(c)	6 (23%)	1 (14%)	5 (26%)	0,518
14(a)	23 (89%)	6 (86%)	17 (90%)	0,790
14(b)	9 (35%)	3 (43%)	6 (32%)	0,592
14(c)	11 (42%)	5 (71%)	6 (32%)	0,068
15	22 (85%)	5 (71%)	17 (90%)	0,258
16(a)	15 (58%)	5 (71%)	10 (53%)	0,390
16(b)	9 (35%)	4 (57%)	5 (26%)	0,143
16(c)	13 (50%)	5 (71%)	8 (42%)	0,185
17	24 (92%)	6 (86%)	18 (95%)	0,444
Discussion				
18	26 (100%)	7 (100%)	19 (100%)	–
19	23 (89%)	5 (71%)	18 (95%)	0,099
20	24 (92%)	5 (71%)	19 (100%)	0,015
21	17 (65%)	3 (43%)	14 (74%)	0,143
Other information				
22	21 (81%)	4 (57%)	17 (90%)	0,064

της λίστας STROBE παρουσιάζει κάποια σημαντική αλλαγή ως προς την ποιότητα του αποτελέσματος που παράγει όταν χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση μίας αναφοράς. Οι συνολικές απόλυτες και σχετικές συχνότητες καθώς και p – values παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Τριάντα τρία από τα 34 αντικείμενα της λίστας STROBE, δεν παρουσιάζουν καμία μεταβολή ως προς τα ποσοστά τους μεταξύ των δύο περιόδων (πριν και μετά το 2014), δηλαδή η τιμή σημαντικότητας p – value είναι μεγαλύτερη του 0,05. Το μόνο στοιχείο, που παρουσιάζει διαφορά μεταξύ των συχνοτήτων εμφάνισης του, είναι το 20^ο με p – value = 0,015 < 0,05. Σε επόμενο στάδιο, παρατηρούμε ότι η συμμόρφωση (compliance) κατά τις 2 περιόδους που συγκρίνονται είναι 68,8% και 69,5%, χρονολογικά αντίστοιχα. Όμοια υπολογίζεται, πως η συνολική συμμόρφωση (Overall compliance) ισούται 69,3% (\approx με τα προηγούμενα ποσοστά) για τα 7 χρόνια της μελέτης.

Μελετώντας τις 26 αναφορές, παρατηρήσαμε ότι μόλις 7 από αυτές ανταποκρινόταν στα στοιχεία της STROBE list σε ποσοστό μεγαλύτερο του 75%. Επιπλέον, από τα 34 στοιχεία που αποτελούν την STROBE checklist, 18 (17,65%) στοιχεία παρατηρούνται σε περισσότερες από το 75% του συνολικού αριθμού των μελετών μετά το 2014, ενώ μόλις 13 με ποσοστό 12,75% είναι αυτές πριν το 2014. Τα αντίστοιχα ποσοστά, για τα στοιχεία πριν το 2014, δηλαδή για την περίοδο από 1 Ιανουαρίου 2010 μέχρι 31 Δεκεμβρίου 2013 δείχνουν πως 21 στοιχεία (20,59%) της λίστας εντοπίστηκαν σε ποσοστό μικρότερο 75% των συνολικών μελετών.

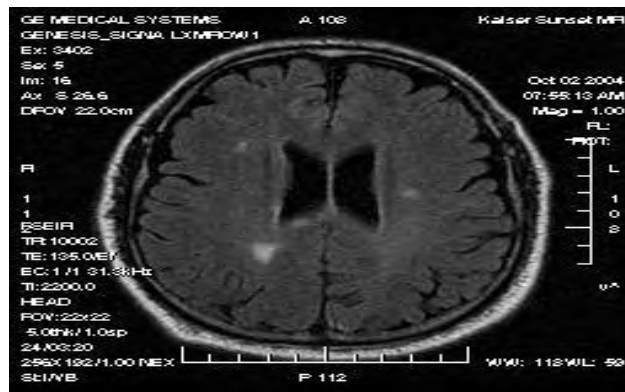


Γραφήματα 2 & 3. Ραβδογράμματα απόλυτων συχνοτήτων της συμμόρφωσης (compliance) σε σχέση με τις χρονικές περιόδους

Τέλος, χρησιμοποιήσαμε την δοκιμασία χ^2 – test για να αξιολογήσουμε την πιθανή ύπαρξη διαφοράς μεταξύ των δύο χρονικών περιόδων, ως προς το σύνολο των απαντήσεων που έχουν συλλεχθεί σε όλη την μελέτη των 26 αναφορών. Το αποτέλεσμα του ελέγχου υπολογίστηκε σε $\chi^2 = 0,61$ για έναν βαθμό ελευθερίας, ενώ p – value υπολογίστηκε ίσο με 0,806, που είναι μεγαλύτερη του 0,05 ($>0,05$). Χρησιμοποιήθηκε επίσης, ο δείκτης Odds Ratio (OR), ο οποίος ισούται με 0,961 σε διάστημα εμπιστοσύνης 95% CI (0,697,1,324), στο οποίο συμπεριλαμβάνεται το 1. Συνεπώς, το OR δεν είναι σημαντικό και άρα δεν υπάρχει ουσιαστική διαφορά μεταξύ των περιόδων. Με τον συγκεκριμένο δείκτη συμπεραίνουμε ότι η αναλογία ύπαρξης και μη ύπαρξης στοιχείων της λίστας στις αναφορές είναι σχεδόν ίδια. Συνεπώς, κατά τις 2 περιόδους αναφορές που εκδόθηκαν για τις μελέτες παρατήρησης σε σχέση με την Πολλαπλή Σκλήρυνση είναι σχεδόν ίδιες. Πρέπει να επισημανθεί σε αυτό το σημείο όμως, πως οι αναφορές που εκδόθηκαν από το 2014 έως την τελική ημερομηνία που επιλέχθηκε για τους σκοπούς της παρούσας θέσης (30 Ιουνίου 2017), έχουν ελαφρώς καλύτερη ποιότητα.

5. Συμπεράσματα

Σε αυτή η διπλωματική εργασία αξιολογήθηκε η ποιότητα των αναφορών των μελετών παρατήρησης σε σχέση με την Πολλαπλή Σκλήρυνση, που εκδόθηκαν από τον Ιανουάριο 2010 έως τον Ιούνιο 2017. Οι αναφορές 26 κατάλληλων μελετών αξιολογήθηκαν, χρησιμοποιώντας την STROBE Statement σαν εργαλείο αξιολόγησης.



Εικόνα 2. Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου που δείχνει τέσσερα φωτεινά σημεία, εκεί που η πολλαπλή σκλήρυνση έχει καταστρέψει την μυελίνη

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δείχνουν ότι οι αναφορές για την Πολλαπλή Σκλήρυνση είναι υποβέλτιστες. Πολλά από τα στοιχεία της λίστας STROBE δεν εμφανίζονται, παρά μόνο στην μειοψηφία των μελετών παρατήρησης. Ορισμένα από αυτά δεν είναι εξαιρετικά σημαντικά για την αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών παρατήρησης, όπως τα στοιχεία 6b (For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed) και 14c (Summarise follow-up time), που αναφέρονται μόνο σε ορισμένους από τους τύπους των μελετών παρατήρησης. Στις περισσότερες των περιπτώσεων, οι λεπτομέρειες για τις μεθόδους και τα αποτελέσματα δεν προσεγγίζουν τον τρόπο απόδοσης των απαραίτητων πληροφοριών. Παρ' ολ' αυτά, κάποια αντικείμενα της STROBE φαίνεται να αναφέρονται στις περισσότερες μελέτες. Αυτά είναι η περίληψη, το επιστημονικό υπόβαθρο της εισαγωγής, τα κριτήρια καταλληλότητας, οι στατιστικές μέθοδοι και η χρηματοδότηση. Τα αντικείμενα της λίστας αντιπροσωπεύουν καλύτερα το θεωρητικό κομμάτι της μελέτης.

Στην παρούσα μελέτη, η συμμόρφωση (compliance) των στοιχείων της δήλωσης STROBE γίνεται λίγο μεγαλύτερη όσο περνάνε τα έτη, χωρίς αυτή να είναι στατιστικά σημαντική. Μάλιστα, το πλήθος των στοιχείων που παρουσιάζουν συμμόρφωση πάνω από 75%, αυξάνεται κατά την περίοδο από το 2014 και μετά. Όμως, όπως ήδη αναφέρθηκε, η ποιότητα των αναφορών δεν είναι άριστη, καθώς πολλά στοιχεία στα περισσότερα άρθρα δεν παρουσιάζουν καμία βελτίωση με την πάροδο του χρόνου. Καταλήγουμε, λοιπόν, στο συμπέρασμα πως η ποιότητα των αναφορών δεν βελτιώθηκε. Αντίθετα, παραμένει σταθερή κατά την περίοδο αναφοράς.

Το 2016, η Fiest KM et al. σε μία ανασκόπηση που πραγματοποίησε για την ποιότητα των αναφορών μελετών παρατήρησης για την ΠΣ, ανακάλυψε κάποια παρόμοια δεδομένα. Κατάφερε να ανακαλύψει παραδείγματα καλής ποιότητας αναφορών, χρησιμοποιώντας μία λίστα παρόμοια της STROBE, την STROND.

Οι περιορισμοί στην παρούσα μελέτη αφορούν κυρίως το μικρό μέγεθος του δείγματος, το οποίο μειώνει στην στατιστική ισχύ των ευρημάτων μας. Επιπλέον,

αυτή η μελέτη βασίστηκε σε προγενέστερη έρευνα, αποκλειστικά στο PubMed για μία 7-ετή περίοδο. Ωστόσο, με μία πρόχειρη ανασκόπηση και σε άλλες βάσεις δεδομένων, συναφούς περιεχομένου, δεν βρέθηκαν αναφορές, διαφορετικές από αυτές που είχαν ήδη συμπεριληφθεί στην μελέτη. Κάτι τέτοιο μειώνει την πιθανότητα σφάλματος και προκατειλημμένου αποτελέσματος.

Συμπερασματικά, η προσπάθεια αξιολόγησης της ποιότητας των αναφορών των μελετών παρατήρησης, με βασικό άξονα αναφοράς την Πολλαπλή Σκλήρυνση, δεν υπέδειξε καμία ουσιαστική βελτίωση. Η ποιότητα των αναφορών για την περίοδο 1 Ιανουαρίου 2010 έως 30 Ιουνίου 2017 παραμένει σταθερή. Αν και το επιστημονικό υπόβαθρο της ασθένειας παρατηρείται πλούσιο, από την άποψη φυσιολογικών και νευρολογικών ευρημάτων, η έρευνα για την εύρεση αποτελεσματικών θεραπειών για κάθε μορφή της ασθένειας απαιτεί βελτίωση. Η βελτίωση αυτή, μπορεί να προέλθει και μέσω της ενίσχυσης της ποιότητας των μελετών παρατήρησης. Αυτό το γεγονός θα βοηθήσει τους ειδήμονες επί της Πολλαπλής Σκλήρυνσης, στη εύρεση πιο εξειδικευμένων τρόπων θεραπείας των ασθενών.

6. Αναφορές

6.1. Βιβλιογραφία

1. Medaer R. Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century? *Acta Neurol Scand.* 1979;60(3):189-92.
2. Murray JT. (2005). *MULTIPLE SCLEROSIS: The history of a disease*. Demos Medical Publishing.
3. Compston A, Confavreux C, Lassmann H, McDonald I, Miller D, Noseworthy J, et al. *McAlphine's Multiple Sclerosis*. 4th ed. Churchill Livingstone, Edinburgh: Elsevier Inc.; 2006. p. 601.
4. Gommer AM, Poos MJJC. Cijfers multiple sclerose (prevalentie, incidentie en sterfte). Nationaal Kompas Volksgezondheid: Volksgezondheid Toekomst Verkenning; 2010.
5. Krokavcova M, Nagyova I, Van Dijk JP, Rosenberger J, Gavelova M, Middel B, et al. Self-rated health and employment status in patients with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil.* 2010;32(21):1742–8.
6. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vecsei L, Milanov I (2006) The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 13:700–722.
7. *Janeway's Immunobiology* (7th ed.). Garland Science. November 2007, p. 583-610.
8. Lublin FD, Reingold SC; National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis (April 1996). «Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey». *Neurology* 46 (4): 907–11.
9. Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis: part I and II. *Acta Neurol Scand.* 1975;51:110-157.
10. Kurtzke JF: Geographic distribution of multiple sclerosis: an update with special reference to Europe and the Mediterranean region. *Acta Neurol Scand* 1980;62:65-80
11. Porta, M., ed. (2008). *A Dictionary of Epidemiology* (5th ed.). New York: Oxford University Press.
12. von Elm, E; Altman, DG; Egger, M; Pocock, SJ; Gøtzsche, PC; Vandenbroucke, JP; STROBE, Initiative. (16 October 2007). "The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies.". *PLoS medicine*. 4 (10): e296.
13. "STROBE checklists". *Strobe statement.org*. Retrieved 15 May 2015.
14. Morabia A. A History of Epidemiologic Methods and Concepts. Birkhaeuser Verlag; Basel: 2004. pp. 1–405.
15. Cornfield, J (1951). "A Method for Estimating Comparative Rates from Clinical Data. Applications to Cancer of the Lung, Breast, and Cervix". *Journal of the National Cancer Institute*. 11: 1269–1275
16. Greenwood, P.E., Nikulin, M.S. (1996) *A guide to chi-squared testing*. Wiley, New York.
17. Fiest KM, Marrie RA, Jette N, Bennett DA. The Standards of Reporting of Neurological Disorders (STROND) checklist: Application to multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 23, 1: pp. 23-33. , First Published February 26, 2016.

6.2. Λίστα άρθρων

1. Acaster S, Perard R, Chauhan D, Lloyd AJ. A forgotten aspect of the NICE reference case: an observational study of the health related quality of life impact on caregivers of people with multiple sclerosis. *BMC Health Services Research*. 2013;13:346.
2. Beer K, Müller M, Hew-Winzeler AM, Bont A, Maire P, You X, et al. The prevalence of injection-site reactions with disease-modifying therapies and their effect on adherence in patients with multiple sclerosis: an observational study. *BMC Neurology*. 2011;11:144.
3. Bsteh G, Ehling R, Lutterotti A, Hegen H, Di Pauli F, Auer M, et al. Long Term Clinical Prognostic Factors in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Insights from a 10-Year Observational Study. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158978.
4. Capkun G, Dahlke F, Lahoz R, Nordstrom B, Tilson HH, Cutter G, et al. Mortality and comorbidities in patients with multiple sclerosis compared with a population without multiple sclerosis: An observational study using the US Department of Defense administrative claims database. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2015;4(6):546-54.
5. Carvalho AT, Veiga A, Morgado J, Tojal R, Rocha S, Vale J, et al. Multiple sclerosis and motherhood choice: an observational study in Portuguese women patients. *Rev Neurol*. 2014;59(12):537-42.
6. Clemenzi A, Pompa A, Casillo P, Pace L, Troisi E, Catani S, et al. Chronic pain in multiple sclerosis: is there also fibromyalgia? An observational study. *Med Sci Monit*. 2014;20:758-66.
7. Collin SM, Nijs J, Meeus M, Polli A, Willekens B, Ickmans K. Endogenous Pain Facilitation Rather Than Inhibition Differs Between People with Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Sclerosis, and Controls: An Observational Study. *Pain Physician*. 2017;20:E489-E497.
8. Comi G, Battaglia MA, Bertolotto A, Del Sette M, Ghezzi A, Malferrari G, et al. Italian multicentre observational study of the prevalence of CCSVI in multiple sclerosis (CoSMo study): rationale, design, and methodology. *Neurol Sci*. 2013;34(8):1297-307.
9. Coyle PK, Cohen BA, Leist T, Markowitz C, Oleen-Burkey M, Schwartz M, et al. Therapy optimization in multiple sclerosis: a prospective observational study of therapy compliance and outcomes. *BMC Neurology* 2014;14:49.
10. Eisele P, Alonso A, Szabo K, Ebert A, Ong M, Schoenberg SO, Gass A. Lack of increased signal intensity in the dentate nucleus after repeated administration of a macrocyclic contrast agent in multiple sclerosis: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(39):e4624.

11. Fernández O, Oreja-Guevara C, Arroyo R, Izquierdo G, Pérez JL, Montalban X. Natalizumab treatment of multiple sclerosis in Spain: results of an extensive observational study. *J Neurol*. 2012;259(9):1814-23.
12. Grassi L, Rossi S, Studer V, Vasco G, Motta C, Patanè F, et al. Quantification of postural stability in minimally disabled multiple sclerosis patients by means of dynamic posturography: an observational study. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* 2017;14(1):4.
13. Hadjigeorgiou G, Dardiotis E, Tsivgoulis G, Doskas T, Petrou D, Zintzaras E, et al. Observational study assessing demographic, economic and clinical factors associated with access and utilization of health care services of patients with multiple sclerosis under treatment with interferon beta-1b (EXTAVIA). *PLoS One*. 2014;9(11):e113933.
14. Horga A, Castillo J, Rio J, Tintore M, Auger C, Sastre-Garriga J, et al. An observational study of the effectiveness and safety of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis. *Rev Neurol*. 2011;52(6):321-30.
15. Hupperts R, Ghazi-Visser L, Martins Silva A, Arvanitis M, Kuusisto H, Marhardt K, et al. The STAR Study: a real-world, international, observational study of the safety and tolerability of, and adherence to, serum-free subcutaneous interferon β -1a in patients with relapsing multiple sclerosis. *Clinical Therapeutics*. 2014;36(12):1946-57.
16. Iaffaldano P, Viterbo RG, Paolicelli D, Lucchese G, Portaccio E, Goretti B, et al. Impact of natalizumab on cognitive performances and fatigue in relapsing multiple sclerosis: a prospective, open-label, two years observational study. *PLoS One*. 2012;7(4):e35843.
17. Jick SS, Li L, Falcone GJ, Vassilev ZP, Wallander MA. Epidemiology of multiple sclerosis: results from a large observational study in the UK. *J Neurol*. 2015;262(9):2033-41.
18. Jongen PJ, Ruimschotel R, Heerings M, Hussaarts A, Duyverman L, van der Zande A, et al. Improved self-efficacy in persons with relapsing remitting multiple sclerosis after an intensive social cognitive wellness program with participation of support partners: a 6-months observational study. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2014;12:40.
19. Kivisäkk P, Francois K, Mbianda J, Gandhi R, Weiner HL, Khoury SJ. Effect of natalizumab treatment on circulating plasmacytoid dendritic cells: a cross-sectional observational study in patients with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2014;9(7):e103716.
20. Kleinschnitz C, Niemczyk G, Rehberg-Weber K, Wernsdörfer C. Interferon Beta-1a (AVONEX®) as a Treatment Option for Untreated Patients with Multiple Sclerosis (AXIOM): A Prospective, Observational Study. *Int J Mol Sci*. 2015;16(7):15271-86.
21. Leray E, Vukusic S, Debouverie M, Clanet M, Brochet B, de Sèze J, et al. Excess Mortality in Patients with Multiple Sclerosis Starts at 20 Years from Clinical Onset:

Data from a Large-Scale French Observational Study. PLoS One. 2015;10(7):e0132033.

22. Salzer J, Svenningsson R, Alping P, Novakova L, Björck A, Fink K, et al. Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology*. 2016;87(20):2074-2081.
23. Sastre-Garriga J, Rovira A, Bonaventura I, Escudero-Torrella J, Marco-Igual M, Aymerich X, et al. [Spanish multi-centre observational study of the first attacks suggestive of multiple sclerosis: the PREM cohort]. *Rev Neurol*. 2011;53(10):577-83.
24. Schwartz CE, Dwyer MG, Benedict R, Weinstock-Guttman B, Bergsland NP, Li J, Ramanathan M, Zivadinov R. Reserve-related activities and MRI metrics in multiple sclerosis patients and healthy controls: an observational study. *BMC Neurol*. 2016;16:108.
25. van der Hiele K, van Gorp DA, Heerings MA, van Lieshout I, Jongen PJ, Reneman MF, et al; MS@Work Study Group. The MS@Work study: a 3-year prospective observational study on factors involved with work participation in patients with relapsing-remitting Multiple Sclerosis. *BMC Neurol*. 2015;15:134.
26. Ziemssen T, Bajenaru OA, Carrá A, de Klippel N, de Sá JC, Edland A, et al. A 2-year observational study of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis converting to glatiramer acetate from other disease-modifying therapies: the COPTIMIZE trial. *J Neurol*. 2014;261(11):2101-11.

6.3. Παραρτήματα

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies [13]

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) Cohort study — If applicable, explain how loss to follow-up was addressed Case-control study — If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed

Cross-sectional study — If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy

(e) Describe any sensitivity analyses

Results

Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time <i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure <i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses

Discussion

Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results

Other information

Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based
---------	----	---

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.